



MAILED 19 DEC 2003

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 25 NOV. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



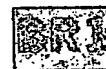
6 bis, rue de Saint Pétersbourg
5800 Paris Cedex 08
téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354*02

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 010301

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

16 OCT 2002

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0212855

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

16 OCT. 2002

Vos références pour ce dossier

(facultatif)

240107 D20677 FA

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de

☐

Date

brevet européen Demande de brevet initiale

N°

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DERIVES D'ALPHA-PHENYL ACETANILIDES ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE HUMAINE.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom

ou dénomination sociale

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile

ou
siège

Rue

Code postal et ville

Pays

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

PIERRE FABRE MEDICAMENT

SOCIETE ANONYME

326118502

45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

FRANCE

Française

N° de télécopie (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page

BEST AVAILABLE COPY

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE

LIEU **16 OCT 2002**

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0212855

DB 540 W / 01GEO1

Vos références pour ce dossier :
(facultatif)

240107 FA

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

Cabinet REGIMBEAU

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Adresse

Rue

20, rue de Chazelles

Code postal et ville

75847 PARIS CEDEX 17

Pays

N° de téléphone (facultatif)

01 44 29 35 00

N° de télécopie (facultatif)

01 44 29 35 99

Adresse électronique (facultatif)

info@regimbeau.fr

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

Les demandeurs et les inventeurs
sont les mêmes personnes

☐ Oui

☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé

☒

☐

Paiement échelonné de la redevance
(en deux versements)

Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt

☐ Oui

☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG

Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite »,
indiquez le nombre de pages jointes

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)

34402

h. Gallou le Ch.

**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**

Cortis

DERIVES D' α -PHENYL ACETANILIDES ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE HUMAINE

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d' α -phényl acétanilides, leur préparation et leur application en thérapeutique humaine.

5 Elle concerne également l'utilisation de ces dérivés pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de l'hypercholestérolémie et de l'athérosclérose.

Des composés inhibiteurs d'ACAT ont été précédemment identifiés par la demanderesse (Brevet WO97/19918). Ils présentent des propriétés hypocholestérolémiantes et antioxydantes permettant d'agir à la fois sur la quantité et la qualité des lipides, réduisant ainsi leur potentiel athérogène et leurs effets délétères à long terme sur la paroi vasculaire.

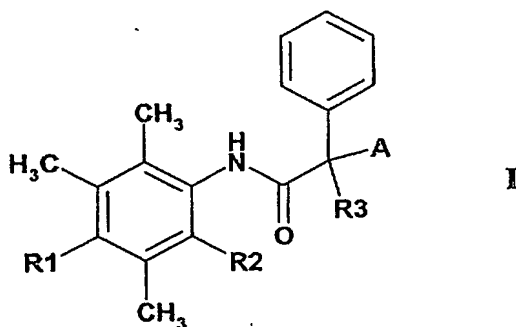
10 Ces composés présentent toutefois une biodisponibilité faible et une sensibilité à l'oxydation limitant l'utilisation d'agents de formulation susceptibles d'améliorer leur biodisponibilité.

Des composés possédant une structure hétérocyclique de nature tétrazole ont été décrits 15 pour leurs propriétés inhibitrices de l'ACAT et leur effet hypocholestérolémiant (WO93/04052).

L'objet de la présente invention vise à obtenir de nouveaux dérivés présentant un profil d'activité comparable à ceux décrits par la demanderesse (WO97/19918) avec une biodisponibilité et une stabilité chimique et métabolique accrue.

20

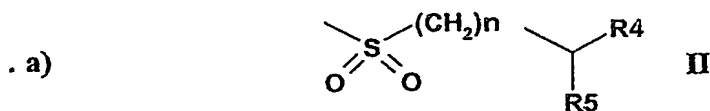
Les composés de la présente invention répondent à la formule générale I :



dans laquelle :

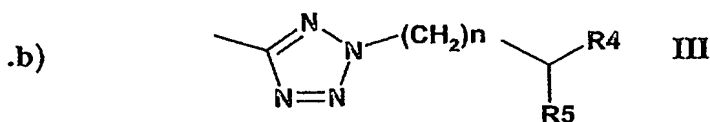
- R₁ représente un groupement hydroxyle ou amino
- 25 - R₂ représente l'hydrogène ou un radical méthyle
- R₃ représente l'hydrogène ou un atome de fluor

- A représente un groupement



dans lequel :

- n représente un nombre entier de 5 à 11 bornes incluses
- R₄, R₅ identiques ou différents représentent indépendamment l'un ou l'autre l'hydrogène ou un atome de fluor

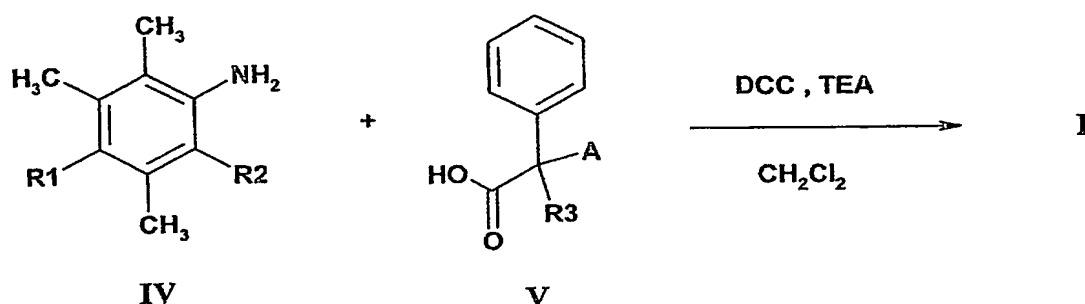


dans lequel n, R₄, R₅ ont la même signification que précédemment.

- 10 . Les composés de formule générale I possédant un ou plusieurs centres asymétriques, la présente invention couvre les différents stéréoisomères ou énantiomères et leurs mélanges. Ceux-ci peuvent être obtenus par des méthodes classiques telles que, par exemple, la séparation chromatographique sur colonne chirale.
- 15 . La présente invention couvre également les sels minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables des composés de formule générale I possédant une fonction salifiable (R₁ = amino). Les composés de formule générale I peuvent être utilisés pour la préparation de compositions pharmaceutiques ou de médicaments destinés au traitement des maladies telles que l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose.
- 20 Les composés de la présente invention présentent, de façon inattendue, une activité hypocholestérolémiant in vivo supérieure aux composés précédemment décrits.

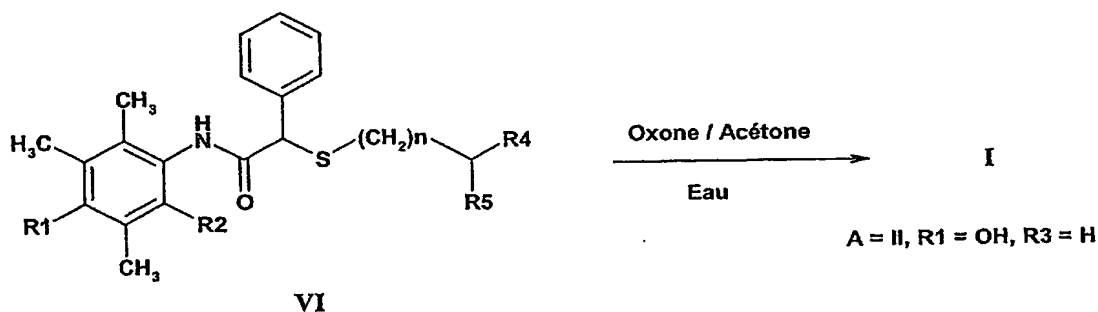
Synthèse des composés de formule I :

- 25 Les composés de formule générale I peuvent être obtenus par traitement d'une aniline IV, éventuellement chlorhydratée, avec le dérivé V, les groupements R₁, R₂, R₃ et A ayant la même signification que précédemment, en présence d'un activateur tel que le dicyclohexylcarbodiimide ou l'iodure de 2-chloro-1-méthyl pyridinium et de triéthylamine.



Les amines aromatiques IV sont commerciales ou peuvent être obtenues par des méthodes de synthèse connues de l'homme de métier.

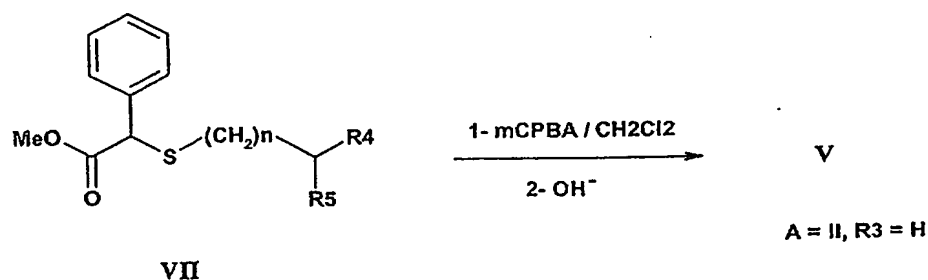
- 5 Les composés I pour lesquels A représente le groupement II tel que défini précédemment avec $\text{R}_1 = \text{OH}$ et $\text{R}_3 = \text{hydrogène}$ peuvent être obtenus à partir du thioéther VI correspondant (préparé selon brevet WO 07/19918) par oxydation à l'oxone dans l'acétone aqueuse.



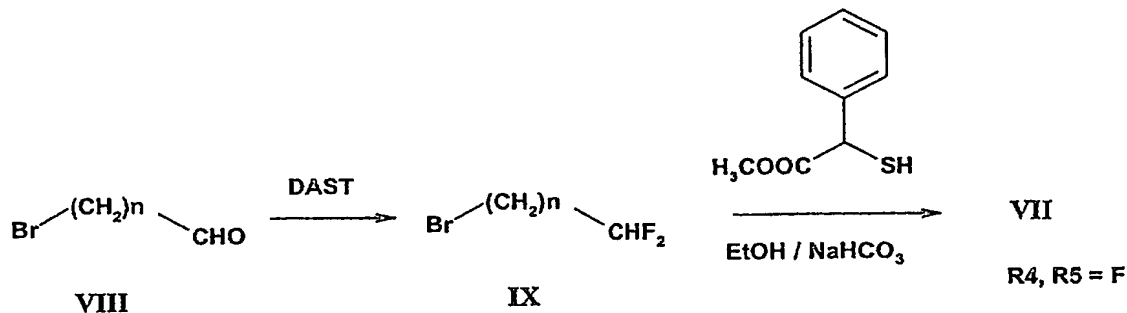
10 Synthèse des composés de formule V :

- ♦ Les composés de formule V pour lesquels A représente le groupement II tel que défini précédemment et $\text{R}_3 = \text{hydrogène}$ peuvent être obtenus par oxydation de l'ester VII par un peracide tel que l'acide m-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane, suivie d'une hydrolyse alcaline.

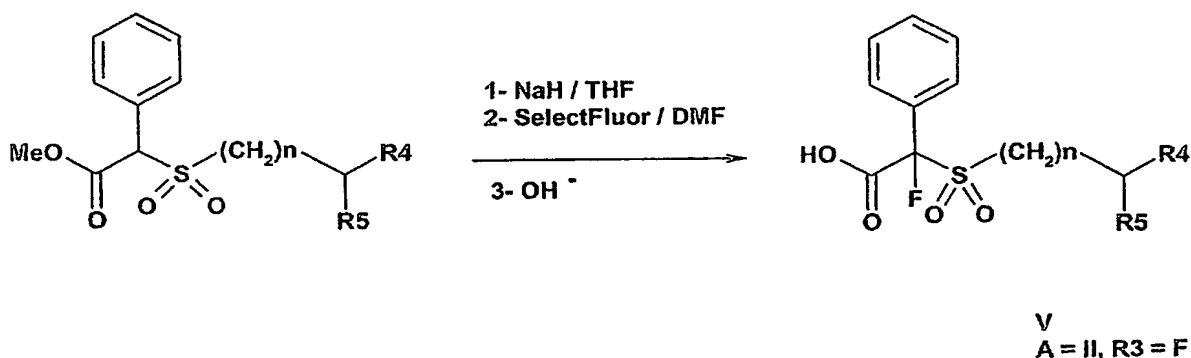
15



Les composés VII pour lesquels R_4 et R_5 représentent un atome de fluor peuvent être préparés par fluoration au DAST du bromoaldéhyde VIII puis réaction du dérivé obtenu sur l'ester thiomandélique IX.



- 5 ♦ Les composés de formule générale V pour lesquels A représente le groupement II tel que défini précédemment et R_3 représente un atome de fluor peuvent être obtenus à partir de l'ester du dérivé V dans lequel $A = \text{II}$ et $R_3 = \text{H}$ par traitement à l'hydru de sodium dans le THF puis au select fluor [1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diaza bicyclo (2-2-2) octane bis (tétrafluoroborate)] dans le DMF suivi d'une hydrolyse alcaline.

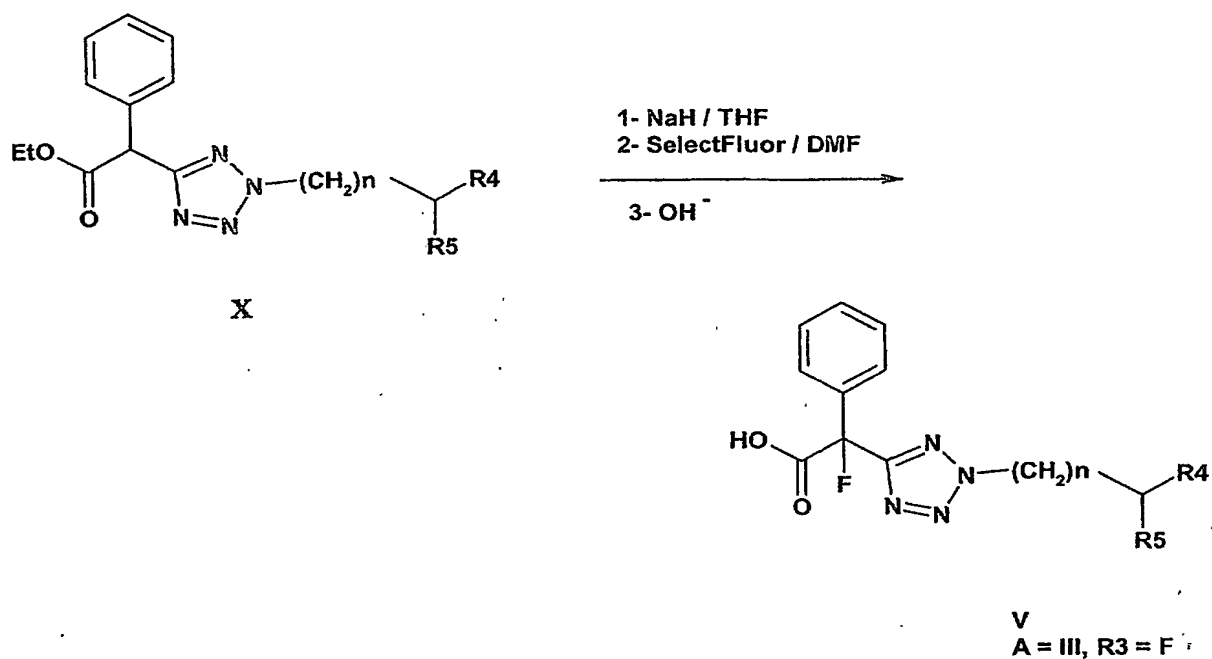


10

- ♦ Les composés de formule V pour lesquels A représente le groupement III tel que défini précédemment et $R_3 = \text{hydrogène}$ peuvent être obtenus selon des méthodes connues, par exemple, J. Med. Chem. 1996, 39, 2354-2366

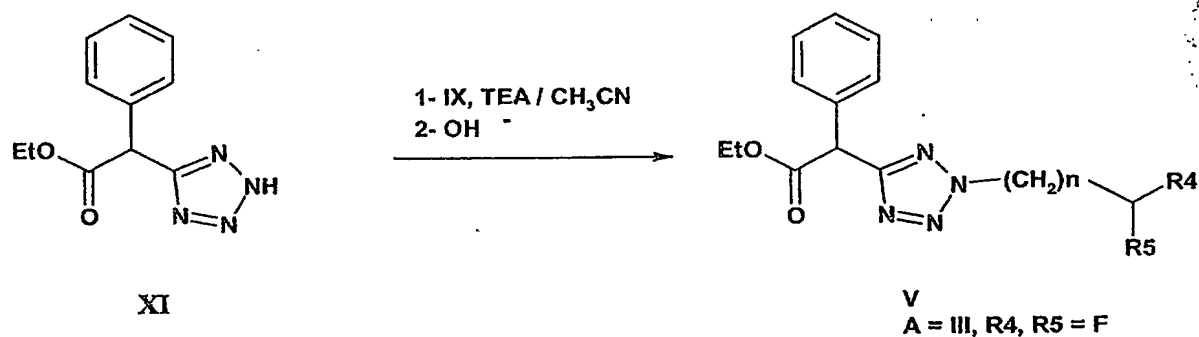
15

- ♦ Les composés de formule V pour lesquels A représente le groupement III tel que défini précédemment et $R_3 = \text{fluor}$ peuvent être obtenus à partir du dérivé X et traitement avec une base telle que l'hydru de sodium dans le THF puis le select fluor dans le DMF suivi d'une hydrolyse alcaline.



- ♦ Les composés de formule V pour lesquels A représente le groupement III tel que défini précédemment et R₄, R₅ sont des atomes de fluor peuvent être obtenus en traitant l'estér XI par le dérivé bromé IX dans l'acétonitrile en présence de triéthylamine suivi d'une hydrolyse alcaline.

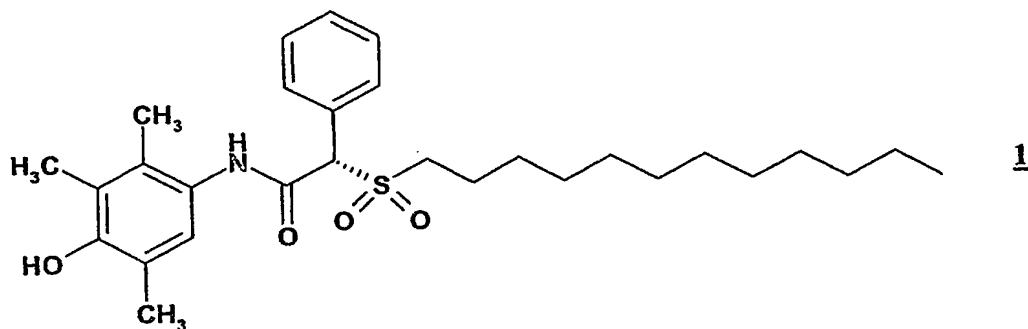
5



L'invention pourra être illustrée à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent et constituent des modes de réalisation avantageux des composés de l'invention.

Exemple 1

(S)-2'3'5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl- α -phénylacétanilide 1



5 A une solution de 2'3'5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécylthio- α -phénylacétanilide (23,5 g ; 0,05 mole) dans l'acétone, on ajoute d'un trait une solution d'oxone (32,43 g ; 0,053 mole) dans l'eau (150 ml).

Après 24 heures sous agitation à température ambiante, la solution est filtrée, évaporée à sec puis reprise à l'acétate d'éthyle (800 ml), lavée à l'acide chlorhydrique 0,1 N, à l'eau
10 salée et séchée (MgSO₄). Après concentration à sec, le résidu est repris à l'éther éthylique (100 ml) et filtré pour donner après séchage un solide (21 g).

La purification par flash-chromatographie en éluant avec un mélange CH₂Cl₂-AcOEt 90-10 fournit après élimination du solvant et séchage le composé 1 (13,4 g).

Cristaux blancs

15 F = 115°C

$\alpha_D^{25} = 12,9^\circ$ (EtOH ; c = 0,46)

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

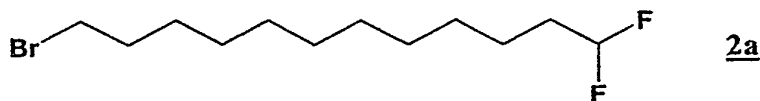
R_f : 0,87 (CH₂Cl₂ - AcOEt 70-30)

RMN (DMSO d₆) δ : 0,85 (t, 3H); 1,2 - 1,4 (m, 18H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,95 (s, 3H) ; 2,09 (s,
20 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 2,98 - 3,25 (m, 2H) ; 5,42 (s, 1H) ; 6,74 (s, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 3H) ; 7,6 - 7,7 (m, 2H) , 8,15 (s, 1H) ; 9,77 (s, 1H).

Exemple 2

25 (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(12,12-difluorododécylsulfonyl)- α -phénylacétanilide

2

a) 12,12-difluoro-1-bromododécane 2a

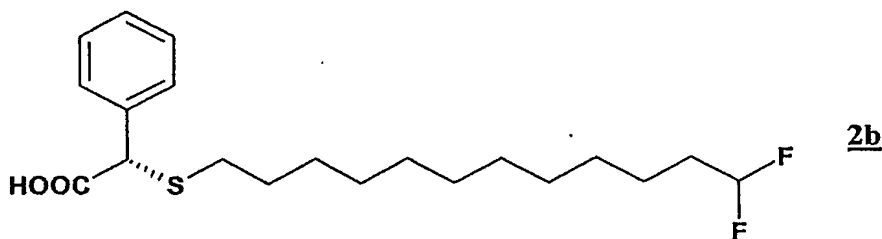
A une solution de chlorochromate de pyridinium (14,2 g ; 0,066 mole) dans le dichlorométhane (90 ml), on ajoute rapidement une solution de 12-bromo-1-décanol (12,31 g ; 0,046 mole) dans le dichlorométhane (70 ml). Après 5 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué abondamment à l'éther éthylique et filtré sur celite. Après évaporation et purification sur silice en éluant avec un mélange AcOEt-éther de pétrole 5-95, on obtient le 12-bromododécanal brut (8,74 g).

L'aldéhyde (8,74 g ; 0,033 mole) est repris dans le chlorure de méthylène (170 ml) et additionné goutte à goutte de diéthyl aminosulfure trifluorure (DAST) (5,3 ml ; 0,04 mole) dans le chlorure de méthylène (120 ml).

Après 4 heures de réaction à température ambiante, le mélange est concentré à sec et repris à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis à l'eau salée. Après séchage (MgSO₄), filtration et évaporation du solvant, on obtient une huile foncée qui est purifiée par chromatographie sur silice. Par élution à l'éther de pétrole, on obtient le composé 2a (6,18 g).

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,27 (éther de pétrole)

b) Acide (S)-α-(12,12 difluorododécylthio)-phénylacétique 2b

A une solution d'acide (S)-thiomandélique (3,04 g ; 0,018 mole) dans l'éthanol (70 ml), on ajoute une solution de composé 2a (6,18 g ; 0,022 mole) dans l'éthanol (15 ml) puis par petites portions du bicarbonate de sodium (3,64 g) dans l'eau (70 ml).

Après 7 heures de réaction à reflux, l'éthanol est évaporé. La solution est alors acidifiée (HCl N) puis extraite à l'acétate d'éthyle.

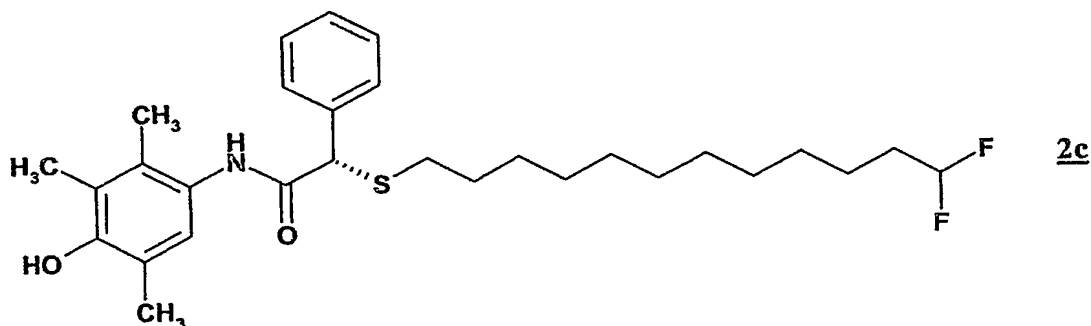
Après séchage (MgSO_4), filtration et mise à sec, on récupère une huile qui est purifiée par chromatographie-flash. Par élution avec un mélange CH_2Cl_2 -MeOH 98-2, on obtient, après élimination du solvant, le composé 2b (4,0 g).

F = 48°C

5 CCM = gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,34 (CH_2Cl_2 -MeOH 95-5)

c) (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(12,12-difluorododécylthio)- α -phénylacétanilide.



10 A une solution de 2,3,5-triméthyl-4-aminophénol, chlorhydrate (1,76 g ; 0,0095 mole) dans le dichlorométhane (100 ml), maintenu sous azote, on ajoute la triéthylamine (1,33 ml) puis une solution de composé 2b (3,8 g ; 0,01 mole) dans le dichlorométhane (45 ml) et le dicyclohexycarbodiimide (2,2 g, 0,01 mole).

Après 8 heures sous agitation à température ambiante, la dicyclohexylurée formée est
15 filtrée et le filtrat concentré à sec puis repris à l'acétate d'éthyle.

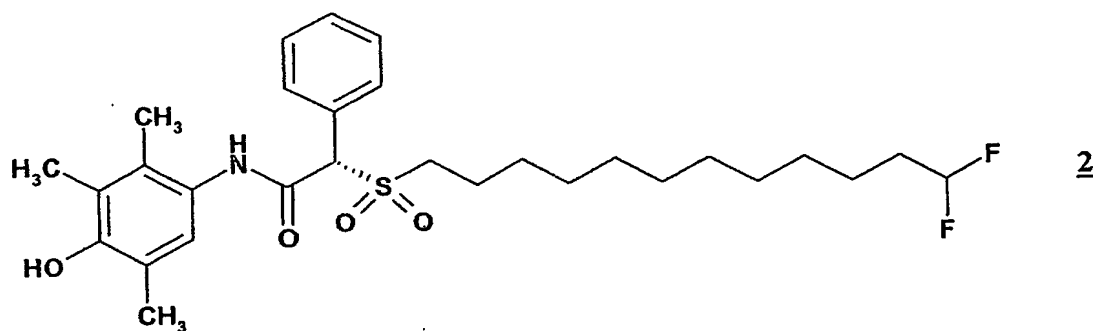
On obtient après lavage à l'acide chlorhydrique 0/1 N, à l'eau, séchage (MgSO_4) puis évaporation sous vide un solide rouge qui est purifié par flash-chromatographie.

L'élution avec un mélange AcOEt-Ether de pétrole fournit, après évaporation du solvant, le composé 2c (4,12 g)

20 CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,2 (AcOEt-Ether pétrole 30-70).

d) (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(12,12-difluorododécylsulfonyl)- α -phénylacétanilide



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant le composé 2c obtenu ci-dessus.

Cristaux blancs

5 F = 106°C

$\alpha_D^{25} = +20^\circ\text{C}$ (EtOH ; c = 0,310)

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

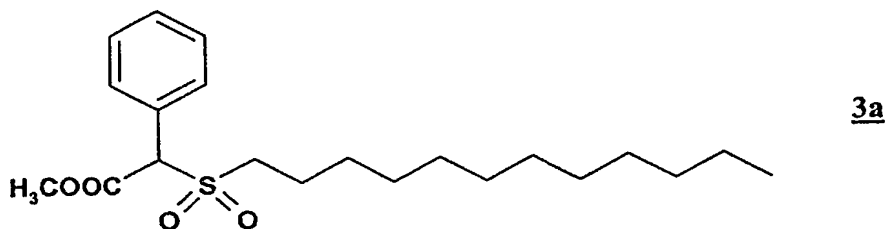
Rf = 0,46 (AcOEt-Ether de pétrole 30-70)

10 RMN (DMSO d_6) δ : 1,20 - 1,35 (m, 18H) ; 1,6 (m, 2H) ; 1,95 (s, 3H) ; 2,09 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 2,98 - 3,25 (m, 2H) ; 5,42 (s, 1H) ; 6,03 (t, 1H) ; 6,74 (s, 1H) ; 7,4 - 7,5 (m, 3H) ; 7,6 - 7,7 (m, 2H) ; 8,15 (s, 1H) ; 9,78 (s, 1H)

Exemple 3 :

15 2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl- α -fluoro- α -phénylacétanilide

a) α -dodécyl sulfonyl phénylacétate de méthyle 3a



20 A une solution d' α -dodécyl thio phénylacétate de méthyle (8,6 g, 0,025 mole) dans le dichlorométhane (120 ml), on ajoute lentement l'acide m-chloroperbenzoïque (11,53 g ; 0,05 mole).

Après 2 heures à température ambiante sous agitation, le mélange réactionnel est filtré et évaporé. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie.

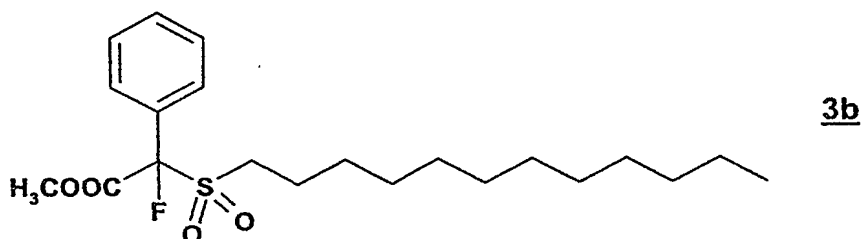
L'élution avec un mélange AcOEt -Ether de pétrole fournit après évaporation du solvant le composé 3a (7,62 g)

5 F = 59°C

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

Rf = 0,45 (AcOEt-Ether de pétrole 20-80)

b) α -fluoro- α -dodécyl sulfonyl phénylacétate de méthyle 3b



10

A une suspension d'hydruure de sodium (0,8 g ; 0,02 mole), dans le THF (50 ml), à 0°C sous azote, on ajoute, en maintenant la température inférieure à 7°C, une solution du composé 3a (7,62 g ; 0,02 mole) dans le THF (200 ml).

Après 30 minutes à 0°C et 30 minutes à température ambiante, on ajoute du DMF (20 ml)
15 et le sélect fluor (7,07 g ; 0,02 mole) puis on maintient sous agitation 5 heures à température ambiante.

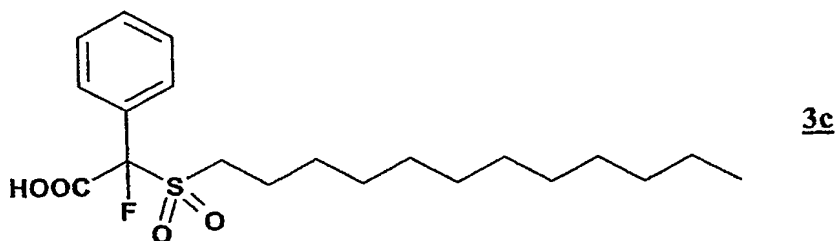
Le résidu, obtenu après évaporation du THF, est repris par l'acide chlorhydrique N et extrait à l'acétate d'éthyle. Après lavage à l'eau, à l'eau salée et séchage (MgSO₄), on obtient, après évaporation, une huile qui est purifiée par flash chromatographie.

20 L'élution avec un mélange AcOEt-Ether de pétrole fournit, après élimination du solvant, le composé 3b (6,49 g)

CMM : gel de silice 60 F254 Merck

Rf = 0,37 (AcOEt - Ether de pétrole 10-90)

25 c) acide- α -fluoro- α -dodécyl sulfonyl phénylacétique 3c



A une solution de composé 3b (6,49 g ; 0,016 mole) dans l'éthanol (160 ml), on ajoute la soude N (31,7 ml).

Après 2 heures à température ambiante, sous agitation, le méthanol est évaporé et le
5 concentrat acidifié par l'acide chlorhydrique N puis extrait à l'acétate d'éthyle.

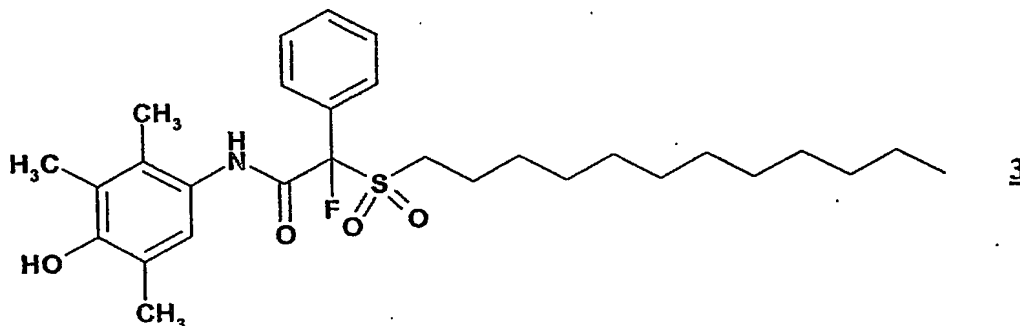
Après séchage (MgSO_4) et évaporation du solvant, on récupère une huile qui est reprise à l'éther de pétrole. Les cristaux formés sont filtrés et séchés pour donner le composé 3c.

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

$R_f = 0,3$ (CH_2Cl_2 - MeOH 85-15)

10

d) 2',3',5',-triméthyl-4'-hydroxy- α dodécyl sulfonyl- α -fluoro- α -phényl acétanilide 3



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 2c en utilisant le composé 3c obtenu ci-dessus à la place du composé 2b.

15 Cristaux blanc cassé

$F = 81^\circ\text{C}$

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

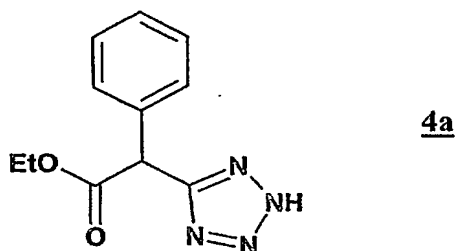
$R_f = 0,23$ (AcOEt-Ether de pétrole 20-80)

RMN ($\text{DMSO } d_6$) δ : 0,85 (t, 3H), 1,19 - 1,35 (m, 18H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,92 (s, 3H) ; 2,09
20 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 3,1 - 3,30 (m, 2H) ; 6,65 (s, 1 H) ; 7,53 - 7,59 (m, 3H) ; 7,82 - 7,84 (m, 2 H) ; 8,21 (s, 1H) ; 10,24 (s, 1H).

Exemple 4 :

2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α - (2-dodécyl-2H-5-tétrazoly)- α -phénylacétanilide 4

5 a) α (2H-5-tétrazoly) phénylacétate d'éthyle 4a



A une solution de phényl cyanoacétate d'éthyle (17,4 ml, 0,1 mole) dans le toluène (225 ml), on ajoute le triméthyl silyl azide (22,6 mg ; 0,17 mole) puis de l'oxyde de dibutyl étain (2,49 g ; 0,01 mole) et le mélange réactionnel est chauffé 6 heures à 85°C.

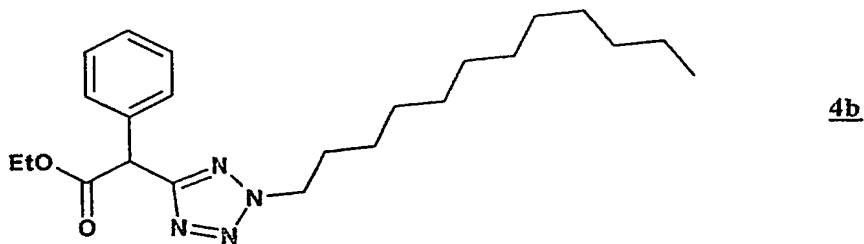
10 Après évaporation du toluène, le résidu huileux est repris à l'éthanol (200 ml) puis évaporé à nouveau. Reprendre à l'acétate d'éthyle. Laver à l'acide chlorhydrique N, à l'eau puis à l'eau salée, la solution est séchée (Na₂SO₄) et évaporée sous vide pour fournir une huile qui cristallise dans l'éther éthylique (16 g).

F = 107 - 108°C

15 CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,42 (CH₂Cl₂-MeOH-90-10)

b) α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazoly)-phénylacétate d'éthyle 4b



20 Une solution du composé 4a (13,9 g ; 0,06 mole) de triéthylamine (16,7 ml ; 0,12 mole) et de bromure de dodécyle (15,8 ml ; 0,066 mole) dans l'acétonitrile (250 ml) est chauffée 20 heures à reflux. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu est repris à l'acétate d'éthyle et le bromhydrate de triéthylamine éliminé par filtration. Le filtrat est concentré et

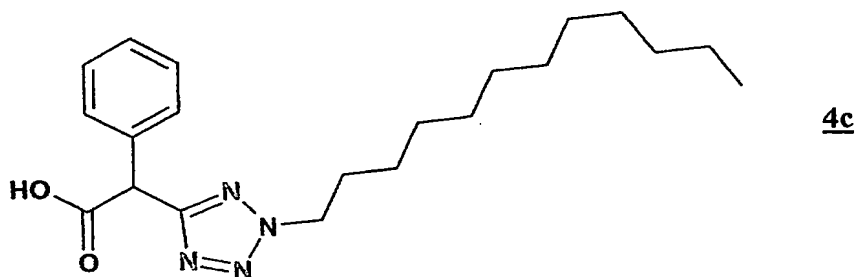
purifié par flash chromatographie. Par élution avec un mélange AcOEt-Ether de pétrole 10-90, on obtient, après élimination du solvant, le composé 4b huileux (16,5 g)

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,24 (AcOEt-Ether de pétrole 5-95)

5

c) acide- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)-phénylacétique 4c



10 La soude en pastille (2 g ; 0,05 mole) est ajoutée à une solution du composé 4b (10 g ; 0,025 mole) dans l'éthanol (100 ml) et le mélange agité 5 heures à température ambiante. Après concentration à sec le résidu est repris à l'eau, acidifié par l'acide chlorhydrique N et extrait à l'éther éthylique. La phase organique, lavée à l'eau, est séchée (Na₂SO₄) et concentrée sous vide pour fournir une huile que cristallise dans l'éther de pétrole (8,9 g).

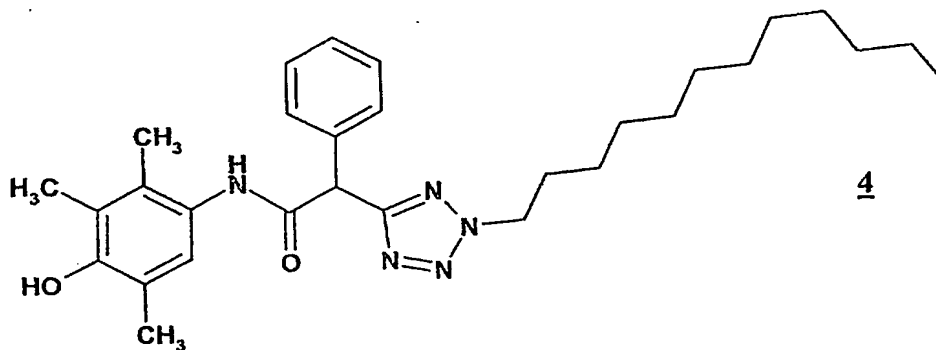
15 F = 58°C

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,38 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5)

d) 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazozy)- α -phénylacétanilide 4

20



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 2c en utilisant le composé 4c obtenu ci-dessus à la place du composé 2b.

Cristaux blancs

F = 94°C

5 CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,64 (AcOEt-Hexane 50-50)

RMN (DMSO d₆) δ : 0,84 (t, 3H), 1,21 - 1,34 (m, 18H) ; 1,87 (m, 5H) ; 2,06 (s, 3H) ; 2,08 (s, 3H) ; 4,58 (t, 2H) ; 5,5 (s, 1 H) ; 6,7 (s, 1H) ; 7,25 - 7,40 (m, 3H) ; 7,51 - 7,53 (m, 2H) ; 8,06 (s, 1H) ; 9,60 (s, 1H).

10

Exemple 5 :

(+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)-α-phénylacétanilide 5

15 Le composé 4 (23,9 g) est repris dans un minimum d'éthanol et chromatographié sur colonne chiral Pack AD. On obtient par élution avec un mélange EtOH-Hexane 20-80, après évaporation du solvant le composé 5 (10,9g)

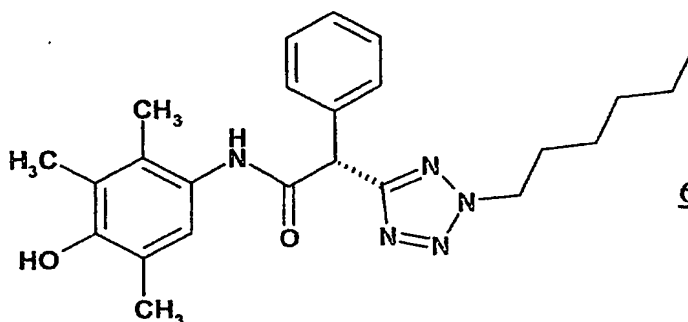
Cristaux blancs

F = 105°C

20 α_D²⁵ = 42,3 ° (EtOH ; c = 0,362)

Exemple 6 :

(+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-(2-hexyl-2H-5-tétrazolyl)-α-phénylacétanilide 6



25

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en remplaçant au stade 4b le bromure de dodécyle par le bromure d'hexyle, puis dédoublé selon le procédé décrit dans l'exemple 5 en éluant avec un mélange hexane-éthanol 70-30

Cristaux blancs

5 F = 108°C

Gel de silice 60 F254 Merck

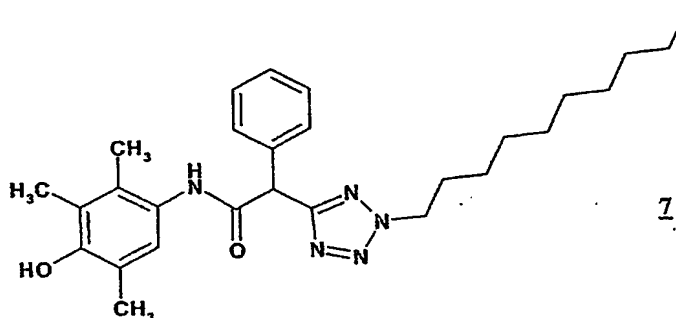
Rf = 0,14 (AcOEt-Ether de pétrole 10-90)

10 RMN (DMSO d₆) δ: 0,84 (t, 3H) ; 1,24 (m, 6H) ; 1,87 (m, 5H) ; 7,06 (s, 3 H) ; 2,08 (s, 3H) ; 4,64 (t, 2H) ; 5,5 (s, 1H) 6,7 (s, 1 H) ; 7,29 - 7,39 (m, 3H) ; 7,51 - 7,53 (m, 2H), 8,05 (s, 1H) ; 9,60 (s, 1H).

Exemple 7 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-(2-décyl-2H-5-tétrazolyl)-α-phénylacétanilide 7

15



Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en remplaçant au stade 4b le bromure de dodécyle par le bromure de décyle.

Cristaux blancs

20 F = 87°C

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

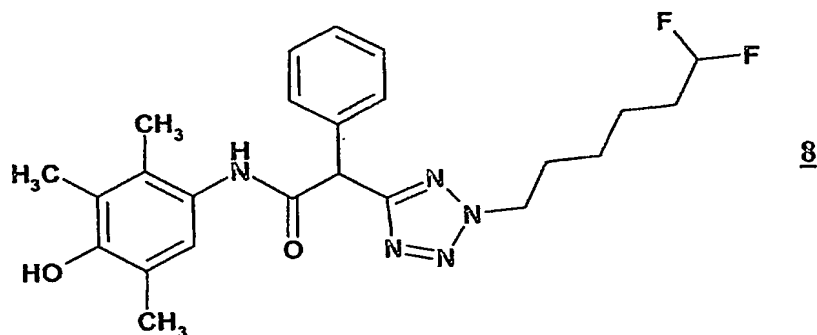
Rf = 0,71 (CH₂Cl₂-AcOEt 80-20)

Exemple 8 :

25

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-[(2-(6,6-difluorohexyl)-2H-tétrazolyl)-α-phénylacétanilide

8



Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en remplaçant au stade 4b le bromure de dodécyle par le 1-bromo-6,6-difluorohexane obtenu lui-même selon l'exemple 2a en remplaçant le 12-bromo décanol par le 6-bromohexanol.

Cristaux blancs

F = 120°C

Gel de silice 60 F254 Merck

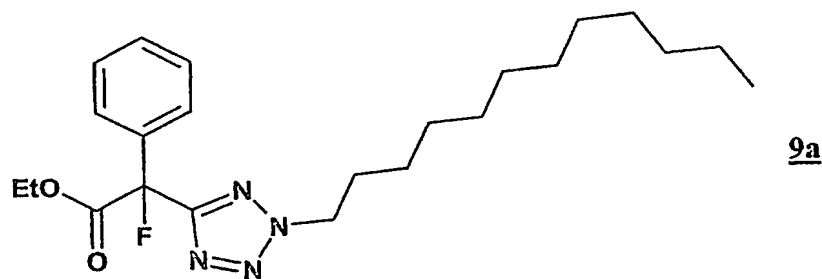
R_f = 0,53 (CH₂Cl₂-AcOEt 70-30)

RMN (DMSO-d₆) δ : 1,26 - 1,41 (m, 4H) ; 1,75 - 1,90 (m, 4H) ; 1,92 (s, 3H) ; 2,06 (s, 3H) ; 2,08 (s, 3H) ; 4,65 (t, 7H) ; 5,52 (s, 1H) ; 6,01 (t, 1H) ; 6,71 (s, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 3H) ; 7,51 - 7,54 (m, 2H) ; 8,05 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

Exemple 9 :

(+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-(2-dodécyl-2H-5 tétrazoly)-α fluoro-α-phénylacétanilide 9

a) α-(2-dodécyl-2H-5-tétrazoly)-α-fluorophénylacétate d'éthyle 9a



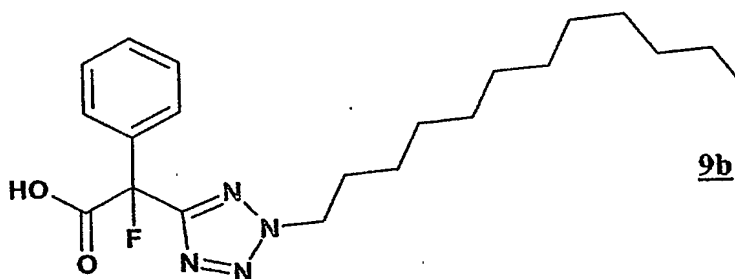
A une suspension d'hydrure de sodium (1.06 g ; 0,027 mole) dans le THF (60 ml) à - 8°C sous azote, on ajoute goutte à goutte le composé 4b (10,65 g ; 0,027 mole) en solution dans le THF (120 ml). Après 30 minutes, on ajoute du DMF (25 ml) et le select fluor (9,61 g ; 0,027 mole) puis l'on maintient l'agitation pendant 20 heures à température ambiante.

Le résidu obtenu après concentration sous vide est repris à l'éther éthylique, lavé à l'acide chlorhydrique, à l'eau et à l'eau salée. Après séchage (Na₂SO₄), on obtient le composé huileux brut 9a (10,9 g)

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,66 (AcOEt-Ether de pétrole 5-95)

b) acide α (2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl) α-fluorophénylacétique 9b

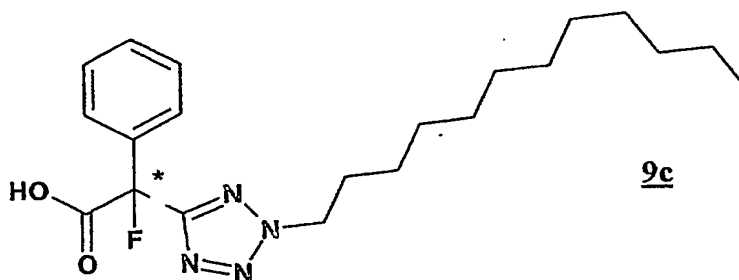


Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4c en partant du composé 9b obtenu ci-dessus.

CCM = gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,45 (CH₂Cl₂-MeOH-85-15)

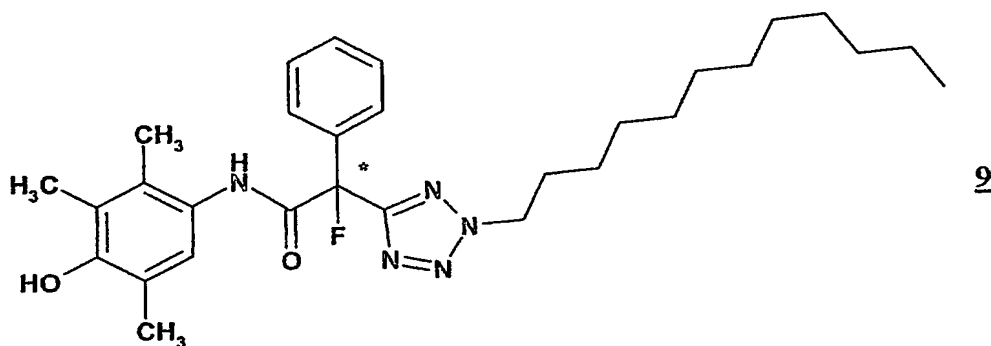
c) (+) Acide α-(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)-α-fluorophénylacétique 9c



A une solution du composé 9b (35 g ; 0,09 mole) dans le dichlorométhane (300 ml), maintenu à - 10°C, on ajoute le chloroformate d'isobutyle (13,3 ml ; 0,1 mole) puis la N-méthyl morpholine (11,5 ml ; 0,1 mole). Après 30 minutes d'agitation, on ajoute la (+)-noréphédrine et on agite 3 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé à l'eau, au bicarbonate de sodium aqueux, à l'eau salée puis séché (Na₂SO₄) et concentré sous vide.

Les amides diastéréoisomères ainsi obtenus sont séparés par flash chromatographie. Par élution avec un mélange AcOEt-Ether de pétrole 20-80, on isole l'amide le moins polaire (14,9 g) qui est traité par l'acide chlorhydrique concentré (300 ml) dans le dioxane (300 ml). Après 3 heures d'agitation à reflux, le mélange est concentré puis repris au dichlorométhane, lavé à l'eau, à l'acide chlorhydrique N et à l'eau salée. On obtient, après séchage (Na₂SO₄) et élimination du solvant sous vide le composé 9c.

d) (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-tétrazolyl)- α -fluoro- α -phénylacétanilide 9



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 2c en utilisant le composé 9c obtenu ci-dessus à la place du composé 2b.

Cristaux blancs

F = 126°C

$\alpha_D^{25} = 66,1^\circ$ (EtOH ; c = 0,31)

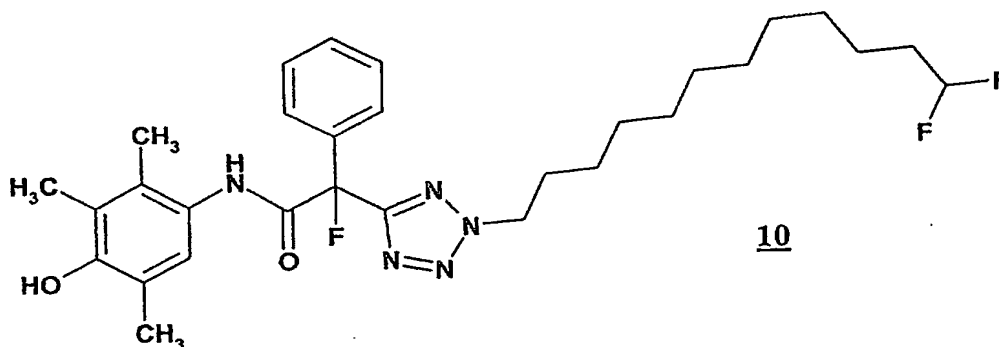
CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,40 (AcOEt)

RMN (DMSO d_6) δ : 0,85 (t, 1s) ; 1,23 (m, 18H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,92 (s, 3H) ; 2,08 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 4,71 (t, 2H) ; 6,67 (s, 1H) ; 7,48 - 7,51 (m, 3H) ; 7,59 - 7,62 (m, 2H), 8,13 (s, 1H) ; 10,17 (s, 1H).

5 Exemple 10 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -[2-(12,12-difluorododécyl)-2 H-5-tétrazolyl]- α -fluoro- α -phénylacétanilide 10



10

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4b, en remplaçant le bromure de dodécyle par le 1-bromo-12,12-difluorododécane obtenu tel que décrit à l'exemple 2a. Le composé intermédiaire ainsi obtenu est traité selon le procédé décrit à l'exemple 9a,b,d pour fournir le composé 10.

15 Cristaux blancs

F = 96°C

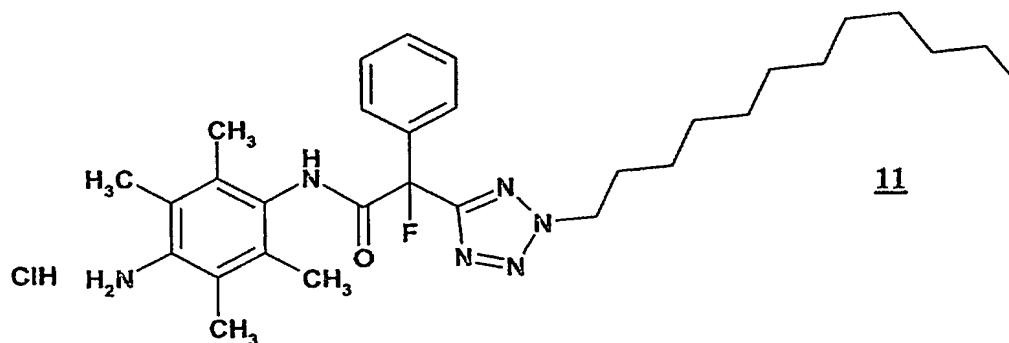
CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,44(AcOEt-Ether de pétrole 30-70)

20 RMN (DMSO d_6) δ : 1,22 - 1,35 (m, 16H) ; 1,76 - 1,78 (m, 2H) ; 1,79 - 1,92 (m; 5H) ; 2,08 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 4,72 (t, 2H) ; 6,03 (t, 1H) ; 6,67 (s, 1H) ; 7,48 - 7,50 (m, 3H) ; 7,60 - 7,62 (m, 2H) ; 8,13 (s, 1H) ; 10,06 (s, 1H).

Exemple 11 :

25 2',3',5', 6' tetraméthyl-4'-amino- α -(2-dodécyl-2 H-5-tétrazolyl)- α -fluoro- α -phénylacétanilide;
chlorhydrate



Le composé 9b, obtenu à l'exemple 9, (0,80 g ; 0,002 mole) en solution dans le THF (5 ml) à 0°C sous azote, est traité goutte à goutte par une solution de chlorure d'oxalyle (0,2 ml) dans le THF (5 ml). Après 4 heures sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est ajouté goutte à goutte à une solution de diisopropyl éthyl amine (0,42 ml) et de 2,3,5,6-tétraméthyl-1,4-phénylène-diamine (0,37 g ; 0,0022 mole) dans le THF, maintenue sous azote.

Après 3 heures sous agitation, le mélange est concentré sous vide, repris à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau et à l'eau salée. Après séchage (MgSO₄) et élimination du solvant sous vide, on récupère une huile qui est purifiée par flash chromatographie en éluant avec un mélange CH₂Cl₂ – AcOEt 95-5.

L'éluant est concentré sous vide, repris à l'acétone (10 ml) et traité par l'acide chlorhydrique 3,16 N dans l'isopropanol (0,18 ml).

Le précipité formé est filtré, lavé à l'éther éthylique et séché pour donner le composé 11 (220 mg).

Cristaux blancs

F = 168° C

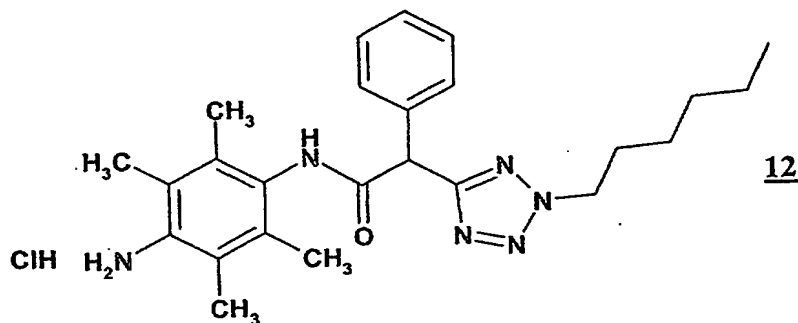
CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,20 (CH₂Cl₂-AcOEt-Ether de pétrole 95 - 5)

RMN (DMSO d₆) δ : 0,85 (t, 3 H) ; 1,23 (m, 18 H) ; 1,94 (s, 3 H) ; 1,88 – 1,92 (m, 2 H) ; 1,99 (s, 3 H) ; 2,05 (s, 3 H) ; 2,07 (s, 3 H) ; 4,73 (t, 2 H) ; 7,49 - 7,50 (m, 3 H) ; 7,61 - 7,63 (m, 2 H) ; 10,28 (s, 1 H).

Exemple 12 :

2',3',5',6' tétraméthyl-4'-amino- α -(2-hexyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phényl acétanilide,
chlorhydrate 12



Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2c en remplaçant le 2,3,5-triméthylaminophénol par la 2,3,5,6-tétraméthyl phénylène diamine et l'acide α -(12,12-difluorododécylthio) phénylacétique par l'acide α -(2-hexyl-2H-5-tétrazolyl) phényl acétique.

Après salification par l'acide chlorhydrique, dans l'isopropanol, on obtient, par précipitation à l'éther éthylique le composé 12.

Cristaux blancs

F = 252° C

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,48 (CH₂Cl₂ - AcOEt 80-20)

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt potentiel dans le traitement de l'hypercholestérolémie et dans le traitement de la maladie athéromateuse.

Les composés ont été étudiés pour leur effet inhibiteur de l'ACAT in vitro et hypocholestérolémiant chez le rat.

1 - Inhibition de l'ACAT

L'activité inhibitrice de l'ACAT (enzyme acyl COA : cholestérol O acyl transférase) des composés a été évaluée in vitro sur microsomes de foie de rat en utilisant la technique de H. CHAUTAN et al. (Analytical Biochemistry, 173, 436 – 439, 1988).

Les activités, exprimées en concentrations inhibitrices 50 % (CI 50) obtenues avec certains produits de l'invention et l'Eflucimibe (exemple 16 du brevet WO 97/19918 déposé par la demanderesse) sont reportées à titre d'exemple dans le tableau I suivant :

Composé n°	CI ₅₀ (nμ)
1	135
3	48
4	43
5	11
9	20
10	28
Eflucimibe	60

2 - Activité hypocholestérolémiant

Des rats mâles (160-180 g) sont soumis pendant 4 jours à un régime hypercholestérolémique altromin C 1061 et traités parallèlement par voie orale par les composés en suspension dans une solution de Tween 80 à 2 % dans de l'eau distillée.

Le 5^{ème} jour, les animaux non à jeun sont anesthésiés à l'éther éthylique, exsanguinés par prélèvement sur EDTA à l'aorte abdominale. Le sang est immédiatement centrifugé et le plasma conservé à 4°C.

Le cholestérol plasmatique est alors dosé par la méthode CHOD-PAP (Boehringer Mannheim Réf. 237574). La dose efficace 50 (DE₅₀) correspond à la dose qui réduit de moitié la concentration en cholestérol plasmatique par rapport aux animaux témoins.

Composé n°	DE ₅₀ (mg/kg)
1	0,25
3	0,022
4	0,029
5	0,025
9	0,012
10	0,029
Eflucimibe	0,12

Les composés de l'invention sont de puissants hypocholestérolémiants, inhibiteurs de l'ACAT qui peuvent être utilisés dans le traitement des maladies telles que l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose.

5

Les compositions pharmaceutiques peuvent être présentées sous la forme appropriée pour l'administration par voie orale, parentale ou locale, par exemple sous forme de capsules, comprimés, granulés, gélules, solutés liquides, sirops, suspensions buvables et contenir les excipients appropriés.

10

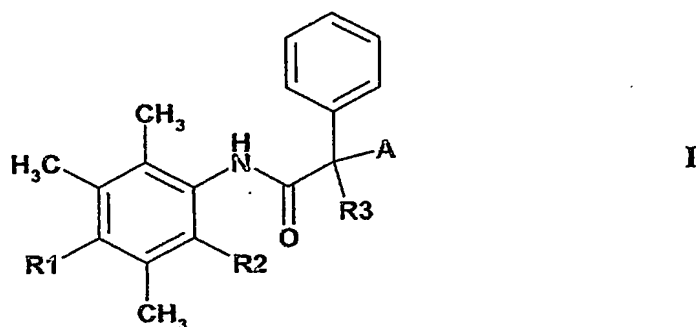
La posologie quotidienne peut aller de 5 à 1000 mg.

15

20

Revendications

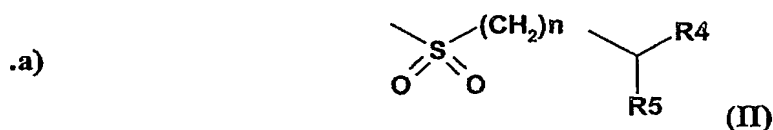
1) Dérivés d'anilides caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I :



5 dans laquelle :

- R₁ représente un groupement hydroxyle ou amino
- R₂ représente l'hydrogène ou un radical méthyle
- R₃ représente l'hydrogène ou un atome de fluor
- A représente un groupement

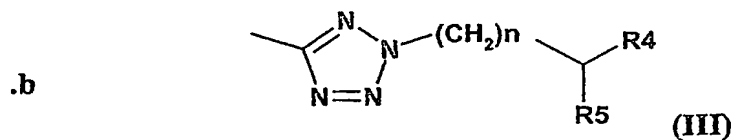
10



dans lequel :

- n représente un nombre entier de 5 à 11 bornes incluses
- R₄, R₅ identiques ou différents représentent indépendamment l'un ou l'autre l'hydrogène ou un atome de fluor

15



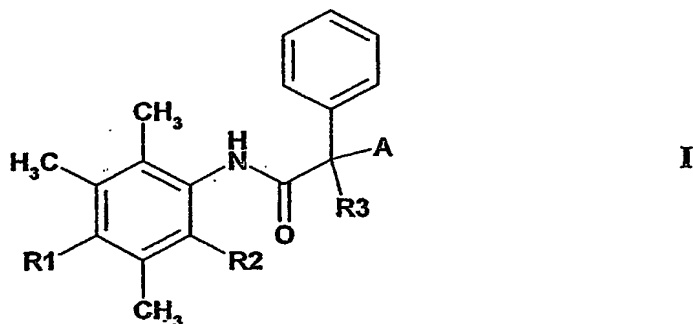
dans lequel n, R₄, R₅ ont la même signification que précédemment.

20

sous forme de leurs différents stéréoisomères ou énantiomères ainsi que leurs mélanges, pour les composés présentant un ou plusieurs carbones asymétriques et sous forme de

Revendications

1) Dérivés d'anilides caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I :

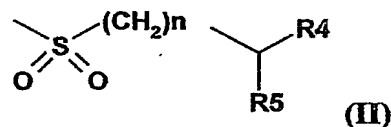


5 dans laquelle :

- R_1 représente un groupement hydroxyle ou amino
- R_2 représente l'hydrogène ou un radical méthyle
- R_3 représente l'hydrogène ou un atome de fluor
- A représente un groupement

10

.a)

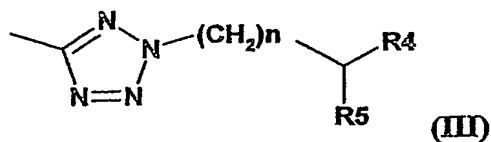


dans lequel :

- n représente un nombre entier de 5 à 11 bornes incluses
- R_4 , R_5 identiques ou différents représentent indépendamment l'un ou l'autre l'hydrogène ou un atome de fluor

15

.b)



dans lequel n, R_4 , R_5 ont la même signification que précédemment.

20

sous forme de leurs différents stéréoisomères ou énantiomères ainsi que leurs mélanges, pour les composés présentant un ou plusieurs carbones asymétriques et sous forme de

sels d'acides minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables pour les composés salifiables.

2) Composés répondant à la formule générale I selon la revendication 1, sélectionnés parmi

le groupe suivant :

- (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl- α -phénylacétanilide

- (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(12,12-difluorododécylsulfonyl)- α -phénylacétanilide

10 - 2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl α fluoro- α -phénylacétanilide

- 2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide

- (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide

- (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-hexyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide

- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-décyl-2H-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide

15 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -[(2-(6,6-difluorohexyl)-2H-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide

- (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -fluoro- α -phényl
acétanilide

- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -[2-(12,12-difluorododécyl)-2 H-5-tétrazolyl]- α -fluoro- α -phénylacétanilide

20 - 2',3',5', 6' tetraméthyl-4'-amino- α -(2-dodécyl-2 H-5-tétrazolyl)- α -fluoro- α -phényl
acetanilide, chlorhydrate

- 2',3',5', 6' tetraméthyl-4'-amino- α -(2-hexyl-2 H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide
chlorhydrate

25 3. A titre de médicaments, les composés de formule générale I selon l'une des revendications 1 et 2, en particulier à titre de médicaments utiles dans le traitement des maladies telles que l'hypercholestérolémie ou l'athérosclérose.

30 4. Compositions pharmaceutiques, caractérisées par le fait qu'elles contiennent, outre un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé de formule générale I selon l'une des revendications 1 et 2.

sels d'acides minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables pour les composés salifiables.

- 2) Composés répondant à la formule générale I selon la revendication 1, sélectionnés
 5 parmi
 le groupe suivant :
- (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl- α -phénylacétanilide
 - (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(12,12-difluorododécylsulfonyl)- α -
 10 phénylacétanilide
 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl α fluoro- α -phénylacétanilide
 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide
 - (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide
 - (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-hexyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide
 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-décyl-2H-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide
 - 15 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -[(2-(6,6-difluorohexyl)-2H-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide
 - (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -fluoro- α -phényl
 acétanilide
 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -[2-(12,12-difluorododécyl)-2 H-5-tétrazolyl]- α -fluoro-
 α -phénylacétanilide
 - 20 - 2',3',5', 6' tetraméthyl-4'-amino- α -(2-dodécyl-2 H-5-tétrazolyl)- α -fluoro- α -phényl
 acetanilide, chlorhydrate
 - 2',3',5', 6' tetraméthyl-4'-amino- α -(2-hexyl-2 H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide
 chlorhydrate
- 25 3. A titre de médicaments, les composés de formule générale I selon l'une des
 revendications 1 et 2, en particulier à titre de médicaments utiles dans le traitement des
 maladies telles que l'hypercholestérolémie ou l'athérosclérose.
4. Compositions pharmaceutiques, caractérisées par le fait qu'elles contiennent, outre un
 30 support pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé de formule générale I
 selon l'une des revendications 1 et 2.

5. Utilisation de composés de formule générale I, selon l'une des revendications 1 et 2, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de maladies telles que l'hypocholestérolémie ou l'athérosclérose.

5. Utilisation de composés de formule générale I, selon l'une des revendications 1 et 2, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de maladies telles que l'hypercholestérolémie ou l'athérosclérose.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		240107 FA	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0212855	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
DERIVES D' -PHENYL ACETANILIDES ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE HUMAINE.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
PIERRE FABRE MEDICAMENT : 45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT FRANCE - FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1 Nom		PATOISEAU Jean-François	
Prénoms			
Adresse	Rue	7, rue Jules Ferry	
	Code postal et ville	81100 CASTRES FR	
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom		AUTIN Jean-Marie	
Prénoms			
Adresse	Rue	Peri-Albo	
	Code postal et ville	81290 LABRUGUIERE FR	
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom		DELHON André	
Prénoms			
Adresse	Rue	36, rue Hector Berlioz	
	Code postal et ville	81100 CASTRES FR	
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
17/11/03			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 210601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) 0212853		
DERIVES D' -PHENYL ACETANILIDES ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE HUMAINE.		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
PIERRE FABRE MEDICAMENT : 45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT FRANCE - FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	
	Prénoms	JUNQUERO Didier
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	4, rue des Sources 81100 BURLATS FR
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		

36/02
17/01/03 h. Callanck Lm